

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年5月15日 (15.05.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/040097 A1

(51) 国際特許分類: C07D 205/04, A61K 31/397, 31/133,
A61P 9/00, 11/00, 27/02, 29/00, 35/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/11449

(22) 国際出願日: 2002年11月1日 (01.11.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-340885 2001年11月6日 (06.11.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): マル
ハ株式会社 (MARUHA CORPORATION) [JP/JP]; 〒
100-8608 東京都千代田区大手町1丁目1番2号
Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 玉井 忠和
(TAMAI, Tadakazu) [JP/JP]; 〒300-4295 茨城県
つくば市和台16-2 マルハ株式会社中央研究所

内 Ibaraki (JP). 西川 正純 (NISHIKAWA, Masazumi)
[JP/JP]; 〒300-4295 茨城県つくば市和台16-2 マ
ルハ株式会社中央研究所内 Ibaraki (JP). 小林 淳一
(KOBAYASHI, Junichi) [JP/JP]; 〒063-0842 北海道 札
幌市西区八軒2条西4丁目1-14-16 Hokkaido
(JP).

(74) 代理人: 社本 一夫, 外 (SHAMOTO, Ichio et al.); 〒
100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号新大
手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo
(JP).

(81) 指定国 (国内): AU, CA, JP, KR, US.

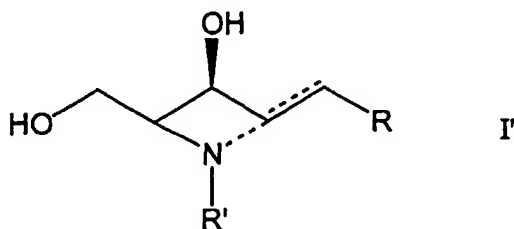
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, SK, TR).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NITROGENOUS COMPOUNDS, PRODUCTION PROCESS, AND METHOD OF USE THEREOF

(54) 発明の名称: 含窒素化合物、製造法、及びその利用方法



(57) Abstract: A medicine containing a compound of
the general formula (I') characterized in that the optical
configuration at the 3-position carbon is of the nonnatural
S type, (I') and having an antagonistic effect on an Edg
receptor; and a medicine containing a compound represented
by the general formula (I''), which is the general formula (I')
wherein the optical configuration at the 3-position carbon is
of the natural R type, and acting on an Edg receptor.

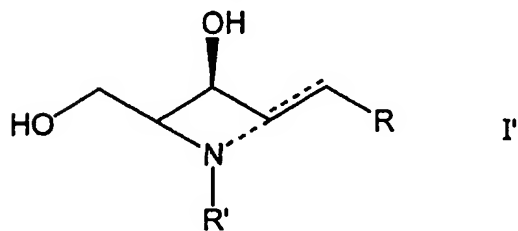
WO 03/040097 A1

[続葉有]



(57) 要約:

C3 位の光学配置が非天然型の S 型である事を特徴とする一般式 I' 化合物:



を含有し、Edg 受容体へ拮抗する医薬。また、式 I' 化合物に対して C3 位の光学配置が天然型の R 型である一般式 I'' で表わされる化合物を含有し、Edg 受容体に作動する医薬。

明細書

含窒素化合物、製造法、及びその利用方法

技術分野

- 5 本発明は、C3 位の光学配置が非天然型の S 型である事を特徴とする下記一般式 I で表わされる新規化合物、その類縁化合物を含めた一般式 I' 化合物を含有する、Edg (endothelial differentiation gene、血管内皮細胞分化遺伝子) 受容体へ拮抗する医薬または循環器系疾患 (例えば、動脈硬化症、くも膜下出血後血管れん縮、心臓疾患 (心筋梗塞、不整脈など))、呼吸器系疾患 (喘息など)、
- 10 リウマチ、がん、糖尿病性網膜症の予防もしくは治療するための医薬に関する。また、上記式 I' 化合物に対して C3 位の光学配置が天然型の R 型である下記一般式 I'' で表わされる化合物を含有する Edg 受容体に作動する医薬に関する。

背景技術

- 15 2-アミノ -1, 3-ジヒドロキシオクタデセン-1 リン酸 (AHOP) は、血清中に数百 nM 含有される事が確かめられており (J. Biochem. 121, p. 969, '97)、また、損傷部位において活性化を受けた血小板より放出される alpha 顆粒中にも、ADP (アデニンヌクレオチドジリン酸)、PDGF (platelet derived growth factor、血小板由来増殖因子)、5HT (セロトニン) などと共に、AHOP は著量含
- 20 まれており、AHOP が生体の恒常性を維持するために何らかの役割を担っているものと考えられる。近年、AHOP を内因性リガンドとする受容体である、血管内皮細胞分化遺伝子、Edg (endothelial differentiation gene、JBC, '90, 265, p. 9308) が見出され、AHOP と Edg 受容体との結合が、種々な生理作用を引き起こすことが示されている。
- 25 Edg 受容体は、1990 年に血管内皮細胞よりクローン化された (JBC, '90, 265, p. 9308)、GTP (グアニントリフォスフェート) 結合タンパク質共役性の 7 回細胞膜貫通型受容体で、1998 年に AHOP が Edg 受容体の特異的リガンドである可能性が指摘された ('98 Science, 279, pp. 1552 - 1555)。その後、AHOP をリガンドとする 3 種類の亜種 Edg - 1、Edg - 3、Edg - 5 (AGR 16 / H 218

）受容体がそれぞれ特異な細胞内情報伝達経路を使って生理作用を発現している可能性が示唆されている。

Edg 受容体は、血小板においても発現していることが確認されているので、報告されている AHOP の血小板凝集作用（`97 J. B. C. 272, 8, pp. 5291 - 5297

5 ）は Edg 受容体経路である可能性が考えられる。

血小板凝集は動脈硬化症で病態を進行させるので、過剰の AHOP は動脈硬化症などの循環器系疾患を進行させる可能性も考える事ができる。

また、AHOP は、PDGF と同様、血管平滑筋細胞の遊走を促進し、血管を狭窄させる方向に作用するが、PDGF 存在下で AHOP は PDGF と相乗的に血管平滑筋細胞を
10 遊走させる（`01 Science, 291, pp. 1800 - 1803）。従って、AHOP は循環器系疾患を進行させる可能性が考えられる。

原虫トリパノゾーマの撲滅薬、スラミンが Edg - 3 特異的な拮抗性を示し、AHOP と Edg の結合のシグナルを阻止する事が報じられている（J. B. C. '99, 274, 27, p. 18997）。スラミンは動脈硬化病態モデルに治癒
15 的に奏効する事が示されている（Circulation, '99, 100, p. 861、Cardiovascular Res., '94, 28, p. 1166）が、この薬効の機作に Edg 拮抗性が絡んでいる可能性が考えられる。

AHOP と同様に Edg - 3 受容体に作動するスフィンゴシルフォスホリルコリン（sphingosylphosphorylcholine、SPC、`99 BBRC, 260, p. 203）は用量依存
20 的にラット腎毛細血管を収縮させ、この反応が GTP 結合タンパク阻害剤パータシストキシン（PTX）感受性である事より、SPC が Edg 受容体経路で血管を収縮させる可能性が示唆されている（`00 British J. of Pharmacology, 130, pp. 1871 - 1877）。血管収縮に伴って、血流が遮断を受けると、虚血が進行し循環器病態が悪化する。Edg 受容体拮抗物質が過剰な血圧上昇を抑え、循環器病態に奏効す
25 る可能性が考えられる。

くも膜下出血後の脳底動脈攣縮は脳虚血による予後悪化を引き起こす重大な問題だが、脳底動脈攣縮のメカニズムにはセロトニンやトロンボキサン、エンドセリンが関与していると言われていたもののはっきりしていない。また、くも膜下出血後血管攣縮の直接的治療法は確立されていない。しかし、Tosaka らは AHOP

をイヌ小脳延髄槽内投与したところ、AHOP 用量依存的に 25 nmol/kg (凡そ 7 μ g/kg)、50 nmol/kg (凡そ 15 μ g/kg) と脳底動脈径が縮小し血管攣縮が引き起こされることを示した。50 nmol/kg 群では AHOP 投与 2 日後までの長期間にわたって、コントロール群の脳底動脈径と比較して 1/3 程度に縮小したままで、AHOP が強い血管攣縮を引き起こした。従って、Edg 受容体への拮抗性を指標にし、かつ上記病気の治療薬として適切であるものを探索する必要がある。

AHOP がムスカリン受容体内向き K⁺整流を活性化し、不整脈を引き起こす可能性が指摘されている (`99 Pfugers Arch - Eur J Phisiol, 438, pp. 642 - 648) 事より、Edg 受容体拮抗物質が不整脈に奏効する可能性を考える事ができる。

Edg - 3 受容体は GTP 結合タンパク質のサブタイプ G13 / q タイプと共役していて (`99 Cell, pp. 301 - 312)、Edg - 3 と AHOP が結合すると G13 / q タンパク経路でイノシトール 3 リン酸 (IP3) が生成する。一方、心筋においてはアンジオテンシン受容体が Edg - 3 と同様に IP3 を動員するが、アンジオテンシン受容体拮抗薬が心肥大を強く抑制する。従って、Edg 受容体拮抗物質が、アンジオテンシン受容体拮抗薬と同様に心肥大に奏効する可能性を考える事ができる。

血管内皮細胞に及ぼす AHOP の作用を、血管新生動物モデルを用いて検討した結果、VEGF (vascular endothelial growth factor、血管内皮細胞増殖因子)、や FGF - 2 (fibroblast growth factor、繊維芽細胞増殖因子) などの増殖因子による血管新生を、AHOP が Edg - 1、Edg - 3 と結合する事によって相乗的に促進させ、Edg がリウマチ、固形がんや糖尿病性網膜症の進行に作用している可能性が指摘されている (Cell `99, p. 301)。

AHOP と Edg 受容体の結合によって引き起こされる過剰な炎症や気道のリモデリングの結果、肺炎、慢性閉塞性気道疾患 (COPD: chronic obstructive airway disease)、呼吸器系高血圧が進行する可能性が指摘されている (Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 2000, 13, p. 99)。

これらの知見を総合すると、AHOP が Edg と結合すると、炎症性細胞活性化や血管平滑筋細胞増殖、血行動態悪化など動脈硬化促進的に作用し、また、血管新生

を促進し、リウマチ、固形がん、糖尿病性網膜症の進行の方向に作用する可能性が示されている事になる。更に、くも膜下出血後血管れん縮、不整脈や心筋梗塞を進行させる可能性が考えられる。即ち、Edg に拮抗する物質が、抗循環器系疾患性（例えば、抗動脈硬化性、抗くも膜下出血後血管れん縮性、抗心臓疾患性）、

5 抗リウマチ性、抗がん性、抗糖尿病性網膜症性、抗呼吸器系疾患性を示す可能性が考えられる。

一方、血管内皮細胞カベリオラ内には Edg 受容体が発現しており、AHOP など脂肪族が Edg 受容体に作動する事によって血管内皮細胞の発生や分化が正常に行われると考えられる(J. Clin. Invest. 106, 8, p. 951, '00)。一方、血管内皮の

10 健全性に関与する事が報告されている窒素酸化物（Nitric oxide, NO）合成酵素（endothelial NO synthase, eNOS）の発現が、AHOP によって誘導を受ける（'00 JBC, 275, p. 32363）と述べられている。血管内皮細胞内シグナルトランスダクションについて調べた研究報告では、AHOP と Edg 受容体の結合のシグナルが G タンパク質の活性化を引き起こし、イノシトール₃リン酸キナーゼを活性化して

15 タンパク質リン酸化酵素 Akt のリン酸化を經由して eNOS が発現した（'01 JBC, 276, p. 12420）。eNOS によって誘導される NO は血小板凝集阻止、血管内皮細胞の恒常性維持、或いは血管平滑筋細胞の弛緩の作用を示し、血管の健全性に重要な役割を示す（'95 Prog. Cardiovasc. Dis. 38, p. 87）。つまり、Edg 受容体作動物質を NO 産生刺激物として利用すれば、循環器系疾患に対する予防若しくは

20 治療剤として用いる事ができることが考えられる。

また、Edg 受容体に作動する物質が臓器の繊維化を抑制し、肺繊維症、間質性肺炎、慢性肝炎、肝硬変、慢性腎不全または腎糸球体硬化症などの繊維化疾患に奏効することが知られている（国際特許WO 01/03739）。

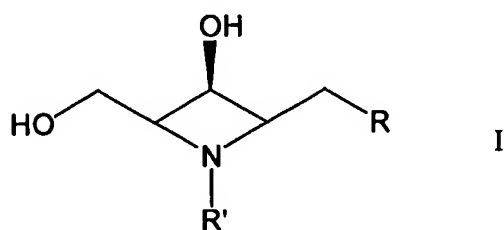
25 発明の開示

本発明者らは、上記の点に鑑み、鋭意研究を行った結果、C3 位の光学配置が非天然型の S 型である事を特徴とする下記一般式 I で表わされる新規化合物及びその類縁化合物を含めた一般式 I' 化合物が Edg 受容体に拮抗する事を見い出した。また、一般式 I' 化合物に対して C3 位の光学配置が天然型の R 型である下

記一般式 I'' で表わされる化合物が Edg 受容体に作動する事を見出した。本発明はこれらの知見に基づくものであり、その目的は新規な一般式 I 化合物、その製造方法、及び、一般式 I 化合物及びその類縁化合物を含めた一般式 I' 化合物の医薬、並びに、一般式 I' 化合物の医薬を提供する事にある。（以下、一般

5 式 I、I' または I'' 化合物を「本発明化合物」という。）

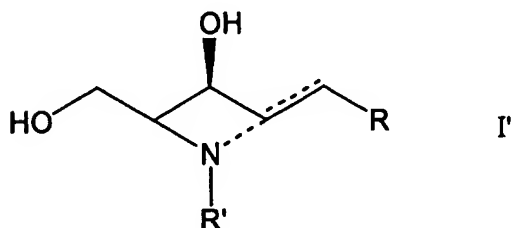
本発明は C3 位の光学配置が非天然型の S 型である事を特徴とする、
一般式 I :



[式中、

10 R は、置換されていてもよい $\text{CH}_3\text{C}_n\text{H}_{(2n-2m)} -$ (n は、4 から 16 の間のいずれかの整数、m は不飽和数を表わし 0 から 2 の間のいずれかの整数である) であるか、または、置換されていてもよいアリール基であり、R' は、水素、アルキル基またはアルキルカルボニル基である]で示される、含窒素化合物またはこれらの製薬学的に許容される塩に関する。

15 また、本発明は、上記一般式 I で表わされる新規化合物及びその類縁化合物を含めた一般式 I' :



[式中、

--- は、実線と共に、単結合であるかまたは二重結合を示す；N---C は

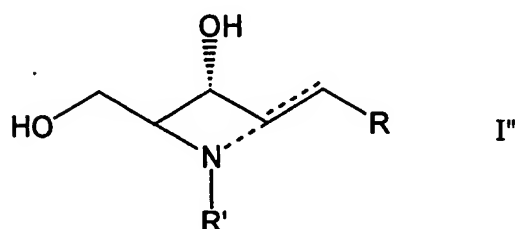
20 、N と C の間が結合しているかまたは開裂していることを示す、

R は、置換されていてもよい $\text{CH}_3\text{C}_n\text{H}_{(2n-2m)} -$ (n は、4 から 16 の間のい

れかの整数、 m は不飽和数を表わし 0 から 2 の間のいずれかの整数である) であるか、または、置換されていてもよいアリール基であり、 R' は、水素、アルキル基またはアルキルカルボニル基である]で示される、含窒素化合物またはこれらの製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する Edg 受容体に拮抗する医薬

5 に関する。

さらに、本発明は、一般式 I' ' :



[式中、

10 --- は、実線と共に、単結合であるかまたは二重結合を示す；N---Cは、NとCの間が結合しているかまたは開裂していることを示す、ただしNとCの間が開裂している場合には、 NR' が結合する C2位はS型の光学配置をとる、また、NとCの間が開裂していない場合の (C2位、C4位) 光学配置の組み合わせは (S、S) をとる；

15 Rは、置換されていてもよい $CH_3C_nH_{(2n-2m)}-$ (n は、4 から 16 の間のいずれかの整数、 m は不飽和数を表わし 0 から 2 の間のいずれかの整数である) であるか、または、置換されていてもよいアリール基であり、 R' は、水素、アルキル基またはアルキルカルボニル基である]で示される、含窒素化合物またはこれらの製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する Edg 受容体に作動する医薬に関する。

20

図面の簡単な説明

図1は、本発明化合物が用量依存的に Edg 拮抗性を示すグラフである (スラミン：対照)。

図2は、内皮細胞-好中球相互作用に及ぼす AHOP の作用を示す。

25 *薬剤無添加のコントロールと比較して危険率 5%にて有意に促進

図 3 A は、本発明化合物（化合物 V I）が好中球の血管内皮細胞への移動に抑制的に作用していることを示すグラフである。図 3 B は、本発明化合物（化合物 V）が好中球の血管内皮細胞への移動に抑制的に作用していることを示すグラフである。

- 5 図 4 は、本発明の化合物が用量依存的に血管平滑筋細胞増殖の抑制作用を示すグラフである（スラミン：対照）。

発明を実施するための最良の形態

前記式 I、I' 及び I'' における置換基について説明する。

- 10 「置換されてもよい $\text{CH}_3\text{C}_n\text{H}_{(2n-2m)}-$ 」の置換された $\text{CH}_3\text{C}_n\text{H}_{(2n-2m)}$ 、 $-$ とは、例えば、水酸基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 の直鎖でも分岐鎖でもよいアルキル基からなる群から選択される 1 つ以上で置換された $\text{CH}_3\text{C}_n\text{H}_{(2n-2m)}-$ をいう。

- 15 「アリール基」の具体例としては、フェニル基、1-ナフチル基および 2-ナフチル基などがあげられる。

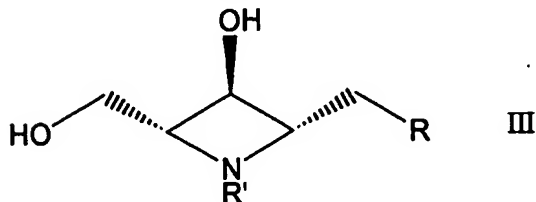
「置換されてもよいアリール基」の置換されたアリール基とは、例えば、炭素数 1 から 10 のアルキル基、ニトロ基、炭素数 1 から 10 のアルコキシ基及びハロゲン原子からなる群から選択される 1 つ以上で置換されたアリール基をいう。また、置換位置はパラ位が好ましい。

- 20 「アルキル基」は、例えば、低級アルキル基（炭素数 1 ～ 6 のアルキル基）であり、その具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、tert-アミル基、3-メチルブチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基、3,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基などの直鎖または分枝鎖状のアルキル基があげられる。
- 25

「アルキルカルボニル基」は、例えば、炭素数 2 ～ 5 のアルキルカルボニル基であり、その具体例としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基およびピバロイル基などがあげられる。

好ましい態様としては、以下のものがあげられる。

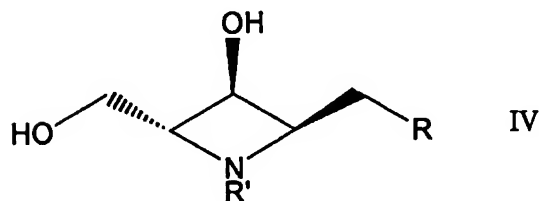
本発明は、前記式 I の化合物が一般式 I I I :



5 (R及びR' は式 I と同じ。)

で表わされる 2R, 3S, 4S - 2-アミノ -1, 3-ジヒドロキシペナレシジン化合物を提供する。

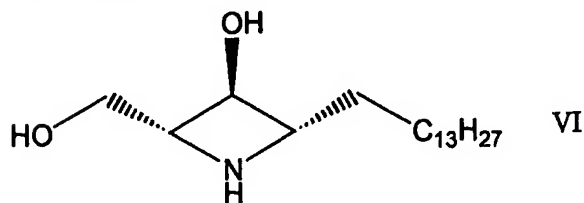
本発明は、前記式 I の化合物が一般式 I V :



10

(R及びR' は式 I と同じ。) で表わされる 2R, 3S, 4R - 2-アミノ -1, 3-ジヒドロキシペナレシジン化合物を提供する。

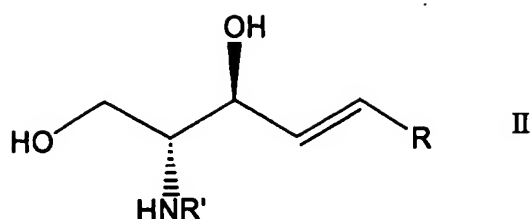
本発明は、前記式 I の化合物が式 V I :



15

で表わされる 2R, 3S, 4S - 2-アミノ -1, 3-ジヒドロキシアクタデセンペナレシジンを提供する。

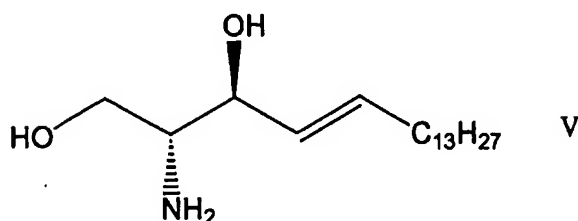
本発明は、前記式 I' の化合物が一般式 I I :



(R及びR' は前記式 I' と同じ。)

- 5 で表わされる 2R, 3S - 2-アミノ -1, 3-ジヒドロキシー 4-エン化合物である前記医薬を提供する。

本発明は、前記式 I' の化合物が式 V :



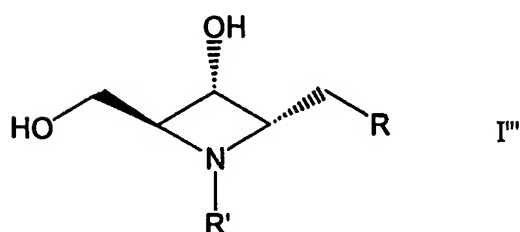
- 10 で表わされる 2R, 3S - 2-アミノ -1, 3-ジヒドロキシー 4-オクタデセンである前記医薬を提供する。

本発明の一般式 I、I'、I''、II、III 及び IV の置換基の好ましい態様について以下に説明する。

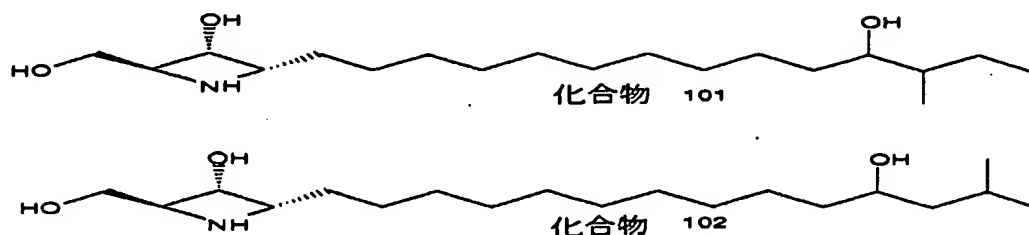
R は、好ましくは、n が 4 から 12 であり、さらに好ましくは、5 から 11 である。m は 0 である、特に好ましくは、C₁₃H₂₇ - (n = 12、m = 0) である。

- 15 R' の好ましい例は、メチル基、エチル基、アセチル基である。

一般式 I'' は、下記式のものが好ましい。



一般式 I' ' において R が $C_{13}H_{27}-$ ($n=12$, $m=0$) である化合物は、下記のように置換基を有していてもよい。



化合物 101 ~ 102 は、海綿（沖縄産）より単離生成された (J. Chem. Soc. , Perkin Trans. 1, 1991, 1135)。

また、これらの化合物はセリンを出発原料として Boc 保護したアルデヒドなどを経由して合成することができる (Tetrahedron '98, 54, p. 3141-3150, Liebig's Ann., 1996, 1083, part 18, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 '97 p.97)。

本発明の化合物の塩としては、製薬学的に許容されるものであれば特に制限されず、例えば、フッ素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などのハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸鉛、リン酸塩、炭酸塩などの無機酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフロオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩などの低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩などのアリールスルホン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、グリシン塩、アラニン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩などのアミノ酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩などがあげられる。本発明の化合物の溶媒和物も本発明に包含されるものであり、溶媒和物としてはアセトン、2-ブタノール、2-プロパノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどとの溶媒和物があげられる。

本発明の式 I' 化合物は、内皮分化遺伝子 (Edg) 受容体拮抗性を示し、Edg 受容体に対する AHOP、スフィンゴシルフォスホリルコリンなどの Edg 受容体作動物質の結合に拮抗し、これらによる細胞内シグナル伝達系を阻止することができる。本発明の式 I' 化合物は、以下の実施例に見られる様に陽性対照スラミンの約 30 倍も強い作用強度を示す。

従って、本発明は、本発明の式 I' 化合物を有効成分として含有する、内皮分化遺伝子 (Edg) 受容体に拮抗する医薬を提供する。

従って、本発明の式 I' 化合物を有効成分として含有する医薬は、炎症性細胞活性化や血管平滑筋増殖、血行動態悪化、さらに血管新生によって生じる疾患、

- 5 例えば、循環器系疾患（例えば、動脈硬化、くも膜下出血後血管れん縮、心臓疾患（例えば、心筋梗塞、不整脈））、リウマチ（例えば、慢性関節リウマチ）、がん、糖尿病性網膜症、呼吸器系疾患（例えば、肺炎、慢性閉塞性気道疾患、呼吸器系高血圧）を予防または治療に有効である。

- ここで、「循環器系疾患」とは、血液、リンパなどの循環状態が障害され、組織や細胞に障害をおこしている疾患をいい、例としては、動脈硬化性疾患（例えば、アテローム（粥状）硬化症）、くも膜下出血後血管れん縮、心臓疾患（例えば、心筋梗塞、不整脈）がある。
- 10

- ここで、「呼吸器系疾患」とは、気管、気管支、肺などの呼吸器が障害されている疾患及びそれに関連した症候をいい、例としては、喘息（即時型、遅発型、アレルギー性喘息等）、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、好酸球浸潤、気管支炎（慢性気管支炎等）、気道炎症、肺気腫、肺炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、急性呼吸窮迫症候群、呼吸器系高血圧、呼吸困難、疼痛、咳、痰、嘔吐、息切れがある。
- 15

- また、本発明の式 I'' 化合物は Edg 受容体に作動性を示し、NO 産生を刺激し、血管内皮細胞の発生や分化を正常に保つまたは臓器の繊維化を抑制することができる。
- 20

従って、本発明の式 I'' 化合物を有効成分として含有する医薬は、循環器系疾患、繊維化疾患などの予防または治療に有効である。

- ここで、「繊維化疾患」とは、肺繊維症、間質性肺炎、慢性肝炎、肝硬変、慢性腎不全または腎糸球体硬化症などがあげられる。
- 25

本発明における各化合物は経口、または非経口（注射剤、外用剤、坐剤など）で投与する事ができる。その投与量は約 0.0001～約 1 g / kg 体重 / 日を 1 日 1 回または複数回の範囲が好適であるが、この投与量は疾患の種類、患者の年齢、体重、症状により適宜増減する事ができる。

本発明の化合物を医薬として用いるためには、固体組成物、液体組成物、及びその他の組成物のいずれの形態でもよく、必要に応じて最適のものが選択される。医薬組成物は、本発明の化合物に、製薬学的に許容されるキャリアー、すなわち常用の賦形剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調整剤、溶解剤、などを添加し、
5 常用の製剤技術によって、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、などに調製する事ができる。賦形剤、増量剤としては、たとえば、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、デンプン、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコールなどやその他常用されるものをあげる事ができる。

10 製剤の酸化を防止するためには、酸化防止剤（トコフェロール等）を添加したり、シクロデキストリン等の包接剤で包接したり、ゼラチン等の皮膜でカプセル化することができる。

更に、前記化合物を、乳化剤として、リン脂質あるいは非イオン界面活性剤を用いて、O/W型製剤として、特開平6-298642に記載のように調製する
15 ことができる。乳化剤は、単独あるいは2種以上組み合わせて使用でき、添加量は、適宜でよいが、0.001~10% (W/V)、好ましくは0.01~5% (W/V) である。

リン脂質としては、大豆由来リン脂質、卵黄由来リン脂質、リゾレシチン、フォスファチジルコリン（レシチン）、フォスファチジルセリンなどの単独あるいは
20 は組み合わせが使用可能である。非界面活性剤としては、分子量500~15000のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体（例えば、プルロニックF-68）、分子量1000~10000のポリアルキレングリコール、分子量1000~20000のポリオキシアルキレン共重合体、硬化ヒマシ油ポリオキシアルキレン誘導体、ヒマシ油ポリオキシアルキレン誘導体、グリ
25 セリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ショ糖脂肪酸エステルなどの単独あるいは組み合わせが好適に用いられるがこれに限定されない。

本発明の化合物は、以下の製造法によって製造することができる。

式 I 及び I' の化合物の製造法について、反応原料の調製例を含めて以下に説明する。

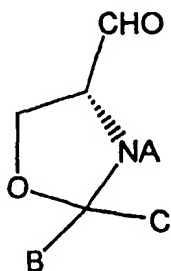
(合成例 1)

最終生成物の光学配置が (2 R, 3 S) である化合物の例を以下に示す (スキームは、(2 R, 3 S, 4 S))。

(1) 反応原料の調製例

N-保護した (R)-ホルミルオキサゾリジン誘導体の合成

下記式の N-保護した (R)-ホルミルオキサゾリジン誘導体は従来法で合成することができ、例えば、(R)-セリンから森らの方法 (Tetrahedron 1985, 41, 2379-2386) によって合成することができる。

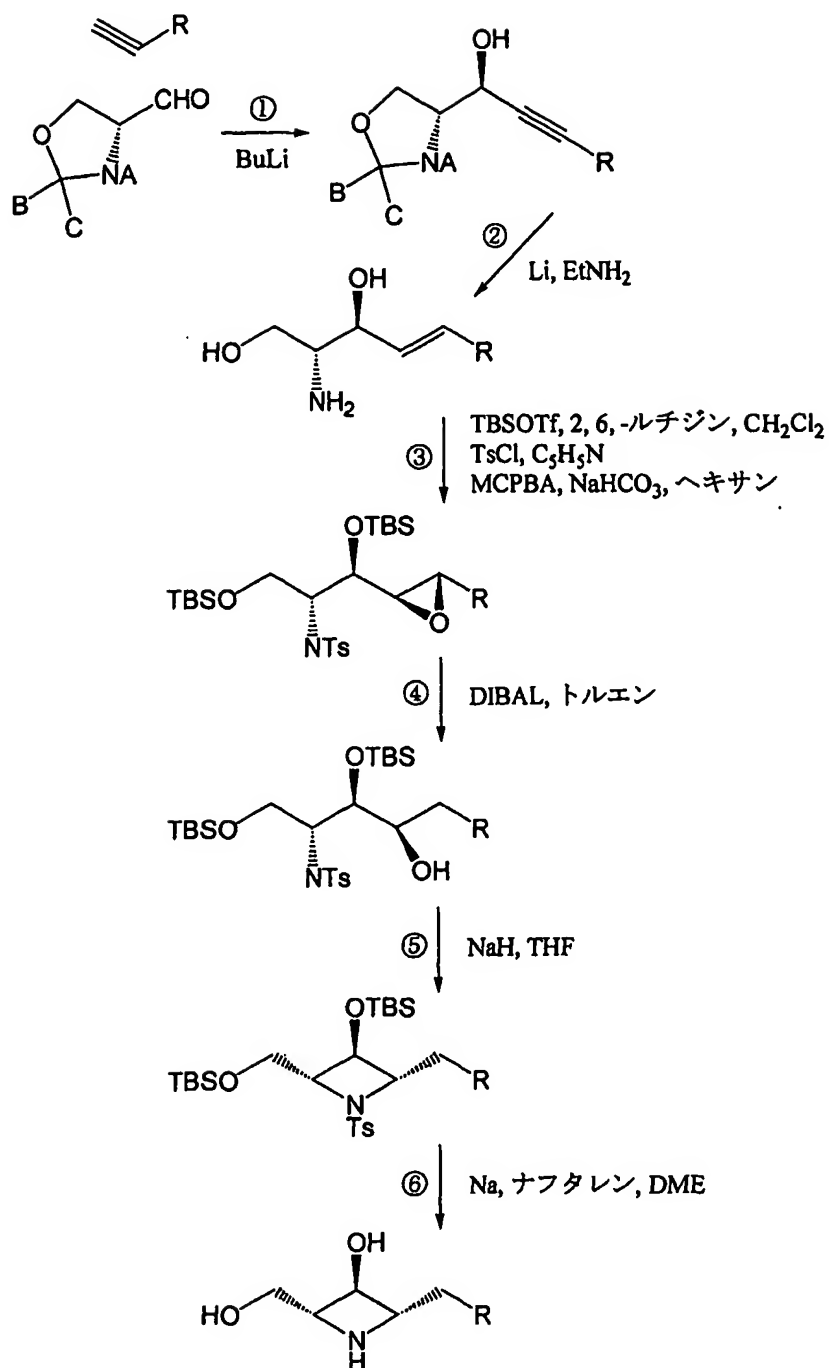


(式中 A は N の保護基であり、B 及び C はアルキル基 (例えば、メチル基) である)

ここで、N の保護基 A としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル (Z)、
t-ブトキシカルボニル (Boc)、t-アミノオキシカルボニル (Aoc)、
イソボニルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-クロル-
ベンジルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、トリフルオ
ロアセチル、フタロイル、ホルミル、o-ニトロフェニルスルフェニル、ジフェ
ニルホスフィノチオイルなどの基が挙げられる。好ましくは Boc が用いられる。

(2) 式 I の化合物の合成

式 I の化合物の合成スキームを以下に示す。



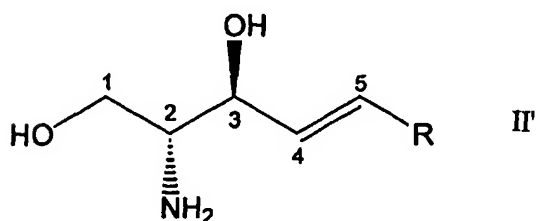
第1工程：

HC≡C-R (Rは上記で定義した通りである) と、上記(1)で得たN-保護した(R)-ホルミルオキサゾリジン誘導体とを反応させる。

第1工程の反応は、1当量の(R)-ホルミルオキサゾリジン誘導体に対し約0.5-3.0当量の塩基(例えば、n-ブチルリチウム)下で、不活性溶媒(例えば、THF)、氷冷下(例えば、-約20℃)約5~約20時間で行うことができる。

5 第2工程:

第1工程生成物の三重結合を二重結合に還元し、同時に、オキサゾリジンを開環しながら脱保護して、NH₂基及びOH基を有する下記式化合物(一般式IIにおいてR'が水素である化合物)を得る。また、一般式IIにおいて、R'が水素以外である化合物については、NH₂基をR'で置換する一般的方法で得ることができる。



第2工程の反応は、不活性溶媒(例えば、THF)中アルカリ金属とアミン(例えば、エチルアミン存在下リチウム)で、約-50℃以下の温度で、約2時間で行うことができる。

なお、第2工程生成物はシクロヘキサン cis-ジオールを出発原料とし、ウィッティヒ-オレフィネーション反応を経て、通常の方法によって合成する事もできる('98 J. Org. Chem. 63, p. 510-520)。

第3工程:

20 (1) 第2工程生成物の水酸基を保護する。

ここで、水酸基の保護剤としては、例えば、tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルフォネート(TBSOTf)を用いることができ、この反応は、塩基(例えば、2,6-ルチジン)存在下、不活性溶媒(例えば、ジクロロメタン)中に行うことができる。

25 (2) 上記(1)の生成物のアミノ基を保護する。

ここで、アミノ基の保護剤としては、例えば、p-トルエンスルフォニル塩化物 (TsCl) を用いることができ、この反応は、塩基 (例えば、ピリジン) 存在下で行うことができる。

- 5 (3) 上記 (2) の生成物の4位-5位の2重結合をエポキシ化し、次に、所望の光学配置のエポキシを分離する。

エポキシ化反応は、不活性溶媒 (例えば、ヘキサン) 中で、アルカリ (pH 8-11) (例えば、炭酸水素ナトリウム) 条件下、1当量の (2) 生成物に対し約2-5当量の酸化剤を加えて、約3時間-5日間激しく攪拌することによって行うことができる。ここで用いる酸化剤は、m-クロロ過安息香酸 (MCPBA) 10) (例えば、70%)、オスミウム、過酸化水素などが用いられる。

エポキシ化後に、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどのような一般的な分画法で所望の光学配置を有するエポキシを分離する。最終生成物のC4位の光学配置がSの場合は、C3位の水酸基に対し、シンのエポキシを分離する (スキームではこちらを表示)。最終生成物のC4位の光学配置がRの場合は、C3位 15 の水酸基に対し、アンチのエポキシを分離する。

第4工程：

第3工程生成物のエポキシ環を開環して、4位に水酸基を有する化合物を得る。

第4工程の反応は、アルカリ (pH 8-10) 条件下、例えば金属水素化物 (例えば、ジイソブチルアルミニウム水素化物 (DIBAL-H) 共存下、不活性溶媒 (例えば、トルエン) 中で、約0℃以下の温度で、行うことができる。 20

さらに、必要に応じて上記生成物の水酸基を保護する。

ここで、水酸基の保護剤としては、例えば、メタンスルフォニル塩化物 (MsCl) を用いることができ、この反応は、塩基 (例えば、ピリジン) 存在下で行うことができる。

25 第5工程：

第4工程生成物において、2位のアミンの窒素と4位炭素とで環を形成する。

この反応は、不活性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン (THF)) 中、1当量の第4工程生成物に対し約0.5-3当量の金属水素化物 (例えば、NaH) の存在下、室温で行うことができる。

第6工程：

第5工程生成物において、OHの保護基及び環上の窒素の保護基を脱保護することによって式I化合物（一般式IにおいてR'が水素である化合物）を得る。

また、一般式Iにおいて、R'が水素以外である化合物については、NH₂基を

- 5 R'で置換する一般的方法で得ることができる。

環上の窒素の保護基の脱保護は、不活性溶媒（例えば、1, 2-ジメトキシエタン（DME））中、ナトリウムナフタレニドを用いて行い、OHの保護基の脱保護は、不活性溶媒（例えば、アセトニトリル）中、弱酸（例えば、フッ化水素酸）を用いて行うことができる。

- 10 反応終了後、必要に応じて、常法（ろ過、溶媒抽出、再結晶、再沈殿、またはクロマトグラフィー）に従って、本発明の化合物を単離、精製する事ができる。

（合成例2）

最終生成物の光学配置が（2S, 3S）である化合物の例を以下に説明する。

（1）反応原料の調製例

- 15 N-保護した（S）-ホルミルオキサゾリジン誘導体の合成

上記と同様に、（S）-セリンから合成することができる。

（2）式Iの化合物の合成

第1工程：

HC≡C-R（Rは上記で定義した通りである）と、上記（1）で得たN-保

- 20 護した（S）-ホルミルオキサゾリジン誘導体とを反応させる。

第1工程の反応は、合成例1と同様に行う。

第2工程：

第1工程生成物の三重結合を二重結合に還元し、同時に、オキサゾリジンを開環しながら脱保護して、NH₂基及びOH基を有する化合物（式I I' に対して

- 25 、C2位の光学配置がS、C3位の光学配置がR）を得る。この反応は、合成例1と同様に行う。

第3工程：

第2工程生成物のC3位の水酸基の光学配置をRからSへ反転させる。

この例として、光延反応があげられる。

この反応は、水酸基にアゾジカルボン酸ジエチル（DEAE）及びトリフェニルホスフィンを反応させた後に、安息香酸などのカルボン酸を反応させ、立体の反転したエステル体を得、これをアルカリ加水分解（例えば、 K_2CO_3-MeOH ）をすることによって行うことができる。

- 5 上記反応においては、必要に応じて、C1位の水酸基を保護する。

第4工程：

以下は、合成例1の第3工程～第6工程と同様に行う。

式I'の化合物は、所望の光学配置の化合物を用いて上記合成例1及び2と同様な反応によって合成することができる。

10

産業上の利用可能性

- C3位の光学配置が非天然型のS型である事を特徴とする本発明の一般式I'化合物は、Edg（endothelial differentiation gene、血管内皮細胞分化遺伝子）受容体へ拮抗し、循環器系疾患（例えば、動脈硬化症、くも膜下出血後血管れん縮、心臓疾患（心筋梗塞、不整脈など））、呼吸器系疾患（喘息など）、リウマチ、がん、糖尿病性網膜症の予防もしくは治療に対して優れた効果を有する。また、式I'化合物に対してC3位の光学配置が天然型のR型である一般式I''で表わされる本発明化合物は、Edg受容体に作動し、血管内皮細胞の発生や分化を正常に保ち、循環器系疾患、繊維化疾患の予防または治療に効果を有する。

20

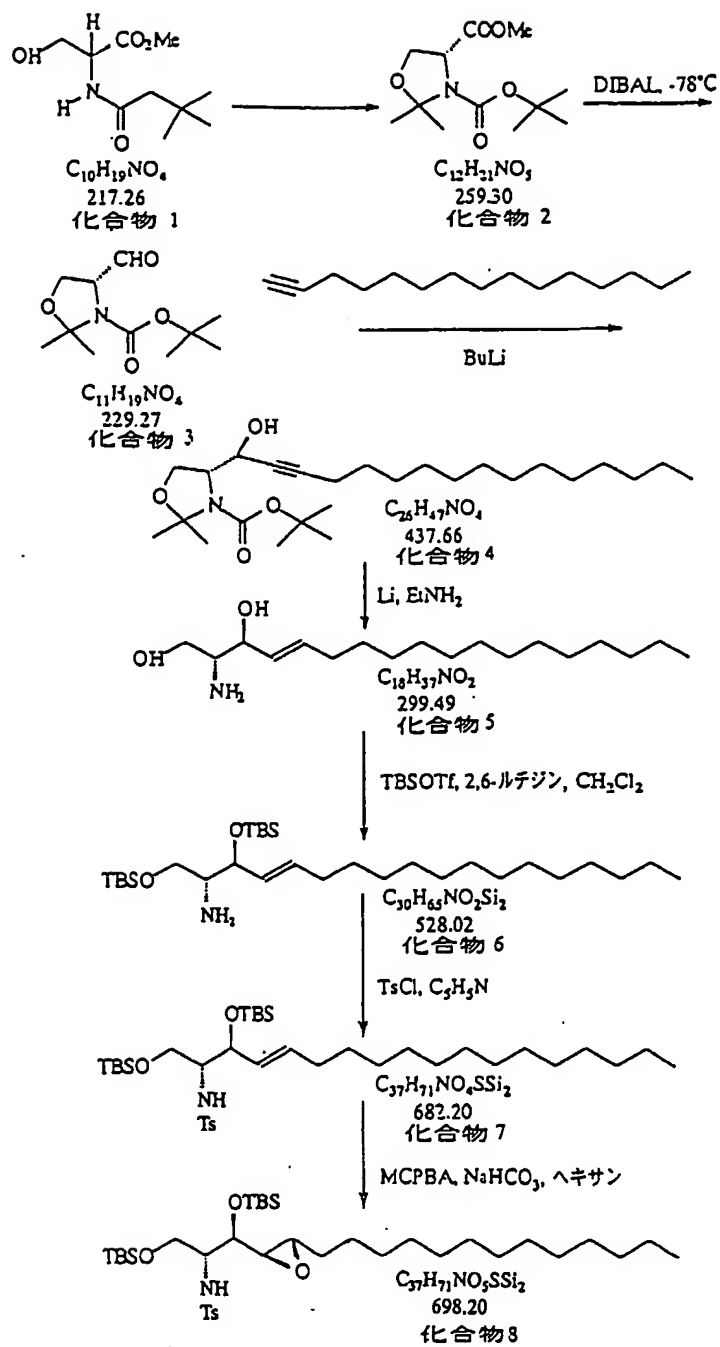
実施例

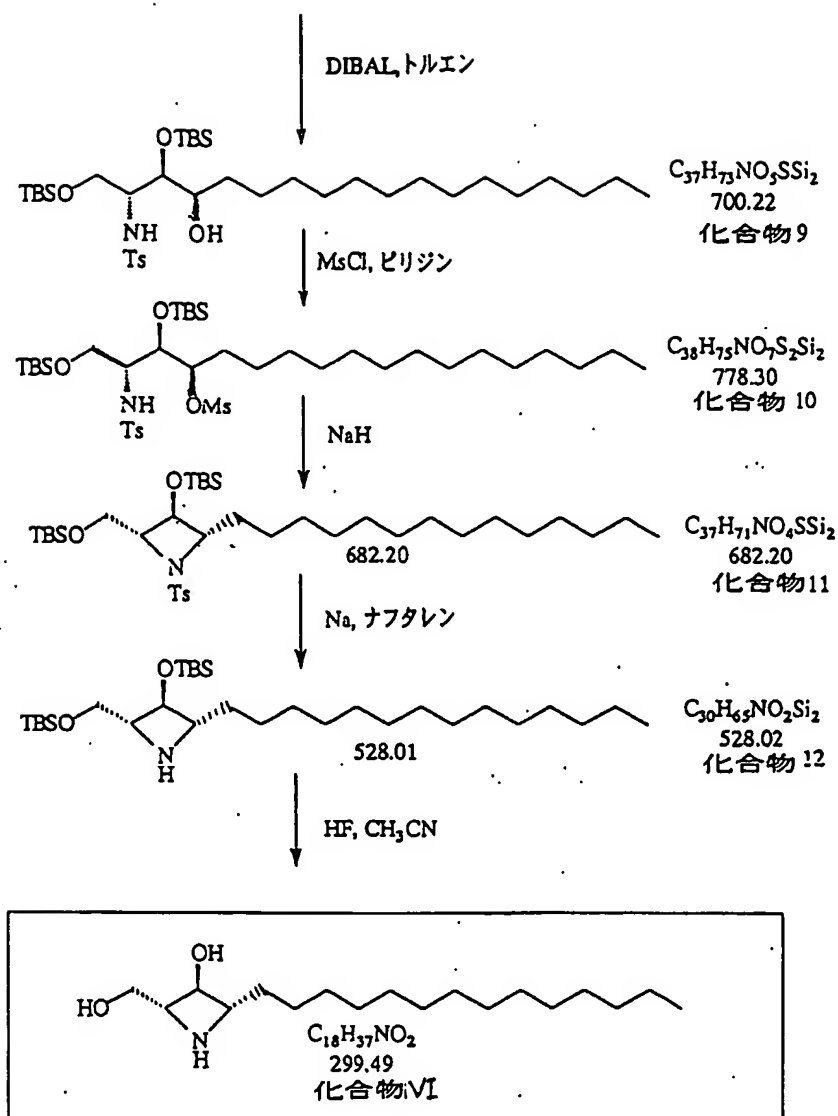
以下、実施例によって本発明を詳細に説明するが、これは本発明の技術範囲を限定するものではない。

実施例の化合物の合成法について下記スキームに概略を示す。

25

合成ルート





反応原料の調製：N-Boc保護したホルミルオキサゾリジン誘導体の合成

窒素雰囲気下、ジオキサン（220 ml）に溶解した（Boc）₂O（62 g、284 mmol）に、氷冷下にて 1 N - NaOH（490 ml）に溶解した D - セリン（25 g、238 mmol）溶液を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和クエン酸水に希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出した。あわせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し 49 g の無色油状物を得た。この無色油状物（20 g、0.1 mol）の Et₂O 200 ml 溶液に氷冷にて 2M - TMS - CH₂N₂（TMS: トリメチルシリル）の n - ヘキサン溶液

(50 ml、 0.1 mol)を加えた。 30 分間、減圧濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (250 g、 n -ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1)で精製して、 13 g (収率 60%) の化合物 (1) を無色油状物として得た。

この化合物 (1) (12 g、 55 mmol)のトルエン溶液(200 ml)に 2, 2 -ジメトキシプロパン (16 g、 150 mmol)、 p -トルエンスルホン酸 1 水和物 (100 mg)を加え、環流下 30 分攪拌した。反応液を室温まで放冷し、飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出した。あわせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (250 g、 n -ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1)で精製して、 10 g (収率 70%) の化合物 (2) を無色油状物として得た。

窒素雰囲気下、 300 ml 1 口フラスコに、化合物 (2) (5.5 g、 21.1 mmol)を乾燥トルエン (50 ml)に溶解して加え、 -70℃にて 1.0 M - 水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (36.5 ml、 36.5 mmol、 1.7 当量)を滴下し、反応液を -70℃以下で 2 時間攪拌した。メタノール 3 ml を加え反応を終了した。その反応液を 1 M - HCl 氷水にそそぎ、 15 分間攪拌し、酢酸エチルで 3 回抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (60 g、 n -ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1)で精製して、 3.2 g (収率 66%) の標題化合物 (3) の無色油状物を得た。

20 (実施例 1) 2R, 3S - 2-アミノ -1, 3-ジヒドロキシ-4-オクタデセン (化合物 V) の合成

窒素雰囲気下、 300 ml 1 口フラスコに、 1 -ペンタデシン (3.6 g、 17.3 mmol、 1.2 当量)を乾燥 THF (100 ml)に溶解して加え、 -20℃にて 1.59 M n -ブチルリチウムの n -ヘキサン溶液 (14.3 ml、 22.7 mmol、 1.6 当量)を滴下し、反応液を -20℃で 1 時間攪拌し、さらに、化合物 (3) (3.2 g、 13.9 mmol)の乾燥 THF (6 ml)溶液を滴下し、氷冷下 15 時間攪拌した。その反応液を飽和塩化アンモニウム水で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出した。あわせた有機層を飽和塩化アンモニウム水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (

150 g、*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 10 / 1)で精製して、3.4 g (収率 56%)
の化合物 (4) を淡黄色油状物として得た。

窒素雰囲気下、300 ml 4つ口フラスコに、リチウム (0.74 g、106.60 mmol
、14 当量)の乾燥 THF (30 ml)溶液を加え、-50℃にて乾燥エチルアミン (4
5 8 g、1.06 mol)を加え、-50℃以下で 2 時間攪拌した後、化合物 (4) (3.4 g
、7.77 mmol)の乾燥 THF 溶液 (10 ml)を滴下した。反応液を室温まで徐々に
昇温しながら 15 時間攪拌した後 NH₄Cl (13 g)を加えた。そのまま減圧濃縮し
、水で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出した。あわせた有機層を水、飽和食塩水で
洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、標題化合物 (5
10)を粗精製淡黄色結晶 (2.5 g)として得た。

(実施例 2) 2R, 3S, 4R - 2-アミノオクタデセン- 1, 3-ジヒドロキシペナ
レシジン (化合物 V I) の合成

窒素雰囲気下、100 ml 1 口フラスコに、化合物 (5) (2.5 g、7.8 mmol)
と 2, 6-ルチジン (4.5 ml、38.9 mmol、5 当量)を乾燥 CH₂Cl₂ (40 ml)に
15 溶解して加え、氷冷下、tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスル
フォネート (7.1 ml、31.1 mmol、4 当量)を滴下した。反応液を室温にて 90 分
攪拌した後、メタノール (1 ml)を加えた。混合液を水に注いで、酢酸エチルで
3 回抽出し、併せた有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ
トリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
20 ラフィー (100 g、*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 20 / 1)で精製して、3.4 g
(収率 83%) の化合物 (6) を黄色油状物として得た。

窒素雰囲気下、100 ml 1 口フラスコに化合物 (6) 3.4 g、6.4 mmol)を乾
燥ピリジン (40 ml)に溶解して加え、氷冷下、p-トルエンスルフォニル塩化物
(2.5 g、12.9 mmol、2 当量)を加え、室温で 15 時間攪拌した後、反応液を水
25 で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出した。併せた有機層を飽和クエン酸水、飽和重
曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮
して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g、*n*-ヘキサン / 酢酸
エチル = 20 / 1)で精製して、4.0 g (収率 91%) の化合物 (7) を無色油状物
として得た。

300 ml 1 ロフラスコに化合物 (7) (4.0 g, 5.9 mmol) を乾燥ヘキサン (60 ml) に溶解して加え、氷冷下、炭酸水素ナトリウム (2.5 g, 29.3 mmol, 5 当量)、70% m-クロロ過安息香酸 (2.9 g, 11.7 mmol, 2 当量) を加え、室温にて 3 日間激しく攪拌した。その反応液を水で希釈し、少量のチオ硫酸ナトリウムを加えてから酢酸エチルで 3 回抽出した。併せた有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (250 g, n-ヘキサン / Et₂O = 35 / 1) で精製して、1.7 g (収率 43%) の化合物 (8) を無色油状物として得た。

窒素雰囲気下、100 ml 1 ロフラスコに化合物 (8) (1.7 g, 2.4 mmol) を乾燥トルエン (10 ml) に溶解して加え、-78℃にて 1.0 M 水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (7.3 ml, 7.3 mmol, 3 当量) を滴下し、反応液を 0℃以下で 4 時間攪拌した。メタノール (5 ml) を加え反応を終了し、30 分攪拌した後、セライトろ過した。セライトを THF で洗浄し、あわせた有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, n-ヘキサン / 酢酸エチル = 20 / 1) で精製して、570 mg (収率 33%) の化合物 (9) を無色油状物として得た。

窒素雰囲気下、50 ml 1 ロフラスコに化合物 (9) (550 mg, 0.79 mmol) を乾燥ピリジン (6 ml) に溶解して加え、氷冷下、メタンスルフォニル塩化物 (0.18 ml, 2.35 mmol, 3 当量) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出した。併せた有機層を飽和硫酸銅水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮して、550 mg の化合物 (10) を得た。得られた化合物 (10) を乾燥 THF (8 ml) に溶解し、氷冷下 60% 水素化ナトリウム (94 mg, 2.35 mmol, 3 当量) を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を水、飽和塩化アンモニア水で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出した。あわせた有機層を飽和塩化アンモニウム水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g, n-ヘキサン / 酢酸エチル = 50 / 1) で精製して、470 mg (収率 88%) の化合物 (11) を無色油状物として得た。

窒素雰囲気下、50 ml 1 ロフラスコに化合物 (11) (470 mg, 0.69 mmol)

を乾燥 1, 2 -ジメトキシエタン (DME) (3 ml) に溶解して加え、 -78°C にて調製したナトリウムナフタレニドをシリンジで滴下した。反応液を 40 分攪拌した後、水で希釈して 30 分攪拌し、 CHCl_3 で 3 回抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g、 n -ヘキサン / 酢酸エチル = 15 / 1) で精製して、290 mg (収率 80%) の化合物 (12) を無色油状物として得た。

ここで用いたナトリウムナフタレニドは、窒素雰囲気下、30 ml 1 口フラスコにナフタレン (883 mg、6.89 mmol、10 当量) を乾燥 1, 2 -ジメトキシエタン (8 ml) に溶解して加え、室温でナトリウム (127 mg、5.51 mmol、8 当量) を加え、室温で 3 時間攪拌することによって調製した。

次に、20 ml テフロン試験管に化合物 (12) (280 mg、0.53 mmol)、 CH_3CN (9 ml)、46% -フッ化水素酸 (0.23 ml、5.30 mmol、10 当量) を加え、室温にて 15 時間攪拌した。過剰の重曹を加えて反応を終了し、残渣をセライトろ過した。セライトをメタノールと CH_2Cl_2 で洗浄し、あわせた有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g、 CHCl_3 / メタノール = 10 / 1) で精製し、得られた粗精製物を Sephadex R LH - 20 (CH_2Cl_2 : メタノール = 1 : 1) でろ過して、17 mg (収率 11%) の標題化合物を淡褐色蠟状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル; VARIAN MERCURY 400VX (400 MHz) (CDCl_3 中、 $\delta = 0.00$ において TMS または $\delta = 7.26$ において CHCl_3 、内部標準として)

$^1\text{H-NMR}$ (CHCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 0.87$ (3H, t, $J = 6.9$), 1.25 ~ 1.56 (24H, m), 2.27 (1H, m), 2.98 ~ 3.20 (6H, m), 3.45 (1H, dd, $J = 10.4, 7.0$), 3.59 (1H, dd, $J = 10.9, 4.9$), 4.11 (1H, d, $J = 4.8$)

25 (実施例 3) Edg 受容体応答性試験

HL 60 細胞を細胞銀行より入手し、BBRC' 98, 263, p. 253 記載の方法に従って、10% ウシ胎児血清を含有した RPMI - 1640 培地 (Gibco) を用いて半年間 50 継代前後培養し、Edg 受容体を細胞表面に発現している前骨髄芽腫細胞株 HL 60 を調製した。この Edg 受容体を細胞表面に

発現している前骨髄芽腫細胞株 HL 60 を用いて、被験物質の細胞応答性を検討した。細胞応答の指標として、細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇を測定した。なお、HL 60 細胞表面上の Edg 受容体は、AHOP と結合すると、GTP 結合タンパク質をリン酸化し、IP 3 キナーゼを活性化した後に細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇する事が報告されている (FEBS Letter `96, 379, p. 260, BBRC `98, 253, p. 253)。また、血清存在下、長期間培養する事で、HL 60 細胞表面に Edg 受容体が発現する様になる事が報告されている。

Ca^{2+} キレート試薬 Fura - 2 AM を HL 60 細胞に取り込ませた。

石英製セル内に細胞懸濁液 1.2 ml を充填し蛍光光度計 (パーキンエルマー製、細胞測定用) に装着し、0.5 秒毎に励起波長を 340 nm (Ca^{2+} をキレートした Fura - 2 を励起) と 380 nm (未反応 Fura - 2 を励起) に交互に切り替え 510 nm の蛍光光度を測定した。

被験物質 (化合物 V 或いは化合物 V I をそれぞれ 30 micro M 終濃度で、マイクロシリンジを用いて加えた後蛍光光度を追跡して Ca^{2+} が増加するかどうか検討した。また、被験物質添加後に AHOP (終濃度 1 micro M) を追加した際、 Ca^{2+} が増加するかどうか確認し、各物質の AHOP 拮抗性について検討した。

化合物 V、或いは化合物 V I を添加した後、AHOP 追加による細胞内 Ca^{2+} 濃度増加が阻止された事より、これら二物質が Edg 拮抗性である可能性が示唆された。

次に、拮抗の可能性が示唆された二物質による細胞内 Ca^{2+} 増加阻止作用の用量依存性を検討した。対照として、既に、Edg 拮抗作用が確認されているスラミンを用いた。実験手法は、上記と同様に行い、評価については、 Ca^{2+} 濃度増加について、陰性対照群 (薬剤無添加) での Ca^{2+} 増加濃度に対する相対値 (%) として表した。

その結果、化合物 V と化合物 V I はどちらも 10~100 nM 域において用量依存的に AHOP による HL 60 細胞内 Ca^{2+} 濃度増加を阻止した。その結果を図 1 に示す。

(実施例 4) ^3H - AHOP を用いた競合実験

実施例 3 と同じ Edg 受容体を細胞表面に発現している前骨髄芽腫細胞株 HL

60を用いた。

- HL 60細胞を遠心分離によって回収後 F- 12 培地 (4℃保存、 10 ml) に懸濁し、 RI 実験室に搬入した。細胞懸濁液 200 micro l (1×10^6 細胞/ml F- 12) に、終濃度 1 nM の ^3H - AHOP (10 micro Ci/1 mM) と終濃度 100 nM の非標識化合物 (化合物 V、 V I) を加え、 4℃にて 30 分間 (時々攪拌して) 結合試験を行った。 7 分間 12,000 rpm にて遠心分離後、上澄を素早く (細胞ペレットを傷付けない様に) マイクロピペッターで捨て去り、細胞ペレットをレディソルブ (ベックマン) 1.5 ml で懸濁後バイアルに移し液体シンチレーションカウンター L 2100 (ベックマン) で放射活性を測定した。
- 10 その結果、 AHOP と同様、化合物 V、 V I が、 ^3H - AHOP に競合した事より、これら二物質が Edg 受容体と特異的に結合していると考えられた。

	被験物質	結合した ^3H -AHOP (DPM)
陰性対照	—	822 ± 95
陽性対照	AHOP	606 ± 19*
	化合物 V	523 ± 79*
	化合物 VI	516 ± 6*

* ; 陰性対照群に対して危険率 5%にて有意に抑制

15 (実施例 5) 疑似血管モデルを用いた抗炎症試験

- 体内の損傷部位で、露出を受けたコラーゲン (細胞外マトリックス) が損傷シグナルとして標的になり、血小板が凝集してくるが、凝集して活性化した血小板から放出される PDGF などの炎症性サイトカインは、炎症を進行させ、また重度の炎症は循環器の恒常性を破綻させ、動脈硬化を進行させると考えられている。A
- 20 HOP も、PDGF と同様の作用を有すると考えられている。

そこで、AHOP を炎症惹起剤として用いて、疑似血管 in vitro モデルを確立し、そのモデルを用いて、本願化合物が抗炎症作用を示すかどうか、それによって循環器の恒常性を維持し、病態を改善する方向に作用する可能性があるか否か検

討した。

(1) 疑似血管 *in vitro* 炎症モデルの確立

- 3 μ m 孔の多孔膜により上室と下室とに区切られたトランスウェルを用い、トランスウェル上室底面の孔膜上に一層のウシ内皮細胞を培養し、トランスウェル
- 5 上室に蛍光標識した(BCECF-AM (同仁化学)) 好中球浮遊液を加え、下室に AHOP を終濃度 0.1~10 μ M となるように懸濁した。即ち、トランスウェルの上室と下室は内皮層を隔てて隔離され、上室が血管内部、下室が血管外の炎症部に対応する疑似血管 *in vitro* 炎症モデルとなっている。上室から内皮層を潜り抜けて下室へ透過した好中球数、及び、内皮層に粘着した好中球数を測定した。
- 10 内皮層を抜け下室へ透過した好中球数及び内皮層に粘着した好中球数を測定し、相対的好中球数%を以下の式により算出した。

相対的好中球数% = [実験群での好中球(透過及び粘着)数] / [コントロールでの好中球(透過及び粘着)数] \times 100

コントロールは、AHOP 無添加の場合である。

- 15 その結果、AHOP 10 μ M にて、有意に好中球の内皮層透過、及び、粘着が促進を受けた(図2参照)。つまり、AHOP が炎症惹起物質として作用していると考えられた。

(2) 炎症細胞 - 血管内皮細胞相互作用に及ぼす本発明化合物の作用

- 次に、上記疑似血管 *in vitro* 炎症モデルを用いて、好中球と血管内皮細胞との相互作用に、化合物Vまたは化合物VIがどのように影響するか検討した。
- 20

即ち、トランスウェル下室に化合物VIを 0.01~1 μ M で添加し、AHOP 10 μ M を下室に入れて炎症を惹起した。コントロールは、薬剤無添加で上記と同様に炎症を惹起したものをを用いた。

- 内皮層に粘着した好中球数、或いは内皮層を抜け下室へ透過した好中球数を 5
- 25 30 nmの蛍光強度で測定し、相対的好中球数%を上記と同様に算出した。

その結果、化合物VI 0.1、1 μ M にて、好中球透過、及び粘着が抑制を受けた。その結果を図3Aに示す。

同様の実験を化合物Vにて実施した結果、好中球透過、及び粘着が抑制を受けた。その結果を図3Bに示す。

従って、疑似血管 in vitro モデルに於て、AHOP を炎症惹起剤として用いた場合、化合物V、VI は抗炎症的に作用する事より、化合物V、VI は循環器の恒常性を維持し、病態を改善する方向に作用する可能性が考えられる。

(実施例 6) 合成型血管平滑筋細胞増殖試験

- 5 被験物質について血管平滑筋細胞増殖への作用を検討した。

動脈硬化症の進行に伴って血管平滑筋細胞が収縮型から合成型に形質転換し、炎症性サイトカインを分泌しながら血管平滑筋細胞が増殖し動脈硬化巣が進展すると考えられている（ロスの仮説）。血管平滑筋細胞の表面には Edg 受容体が発現している事が報告されており（The American Society for Pharmacology and
10 Experimental Therapeutics 00, Vol. 58; 449 頁）、AHOP と同様、Edg 受容体に作動するスフィンゴシルフォスホリルコリン（SPC）に応答して血管平滑筋細胞が増殖する事が報じられている（The American Physiological Society 98, C 1255 頁）。

- 従って、化合物Vによる血管平滑筋増殖への作用を以下のように測定した。陽
15 性対照として、スラミンを用いた。

- ラット頸動脈内膜をバルーニングによって擦過し、2週間後にエキスプラント法（Explant culture）によって調製した血管平滑筋細胞を 10%牛胎児血清を含んだ DMEM 培地（Gibco）にて培養し、数回継代し安定させた後、 5×10^3 細胞 / cm^2 の細胞密度に蒔種し実験に用いた。増殖因子 SPC（ $10 \mu\text{M}$ ）と併せて化合物V、
20 或いはスラミンを上述細胞に添加し、24 時間後、BrdU アッセイ（Science '82, 218, p. 474, Cytometry '85, 6, p. 584）によって細胞密度を測定した。コントロールとして、薬剤無添加の場合の細胞密度を測定した。

- その結果、化合物Vは 0.3~3 microM 濃度において、用量依存的に血管平滑筋細胞増殖を抑制した。なお、陽性対照として用いたスラミンについては 30、10
25 0 microM 濃度において血管平滑筋細胞増殖を抑制した。その結果を図 4 に示す。
相対的平滑筋細胞数% = [実験群での細胞数] / [コントロールでの細胞数] $\times 100$

(実施例 7) Edg 作動性試験

実施例 3 と同じ Edg 受容体を細胞表面に発現している前骨髄芽腫細胞株 HL

60を用いた。

HL 60 細胞 (1×10^6 細胞/ml) に Fura-2AM を取り込ませ、蛍光光度計 (Perkin Elmer LS 50 B) に装着した。340 nm / 380 nm にて励起し 510 nm にて蛍光光度を測定した。

- 5 化合物 (AHOP は $1 \mu\text{M}$ 、化合物 101~102 は $30 \mu\text{M}$) 添加後蛍光度比の上昇より、細胞内 Ca^{2+} 増加濃度を算出した。細胞内 Ca^{2+} 増加濃度は、予め確認した蛍光度と Ca^{2+} 濃度との比例関係により算出した。

結果；

10

細胞応答性

化合物	Ca^{2+} 増加濃度 (nM)
AHOP	75 ± 15
化合物 101	121 ± 32
化合物 102	38 ± 1

化合物 101、化合物 102 は細胞応答性を示した。

(実施例 8) Edg 作動物質の NO 産生刺激作用

- 15 ウシ血管内皮細胞 (3.3×10^4 細胞/ml) 培養培地 (DMEM 培地 (Gibco)) に化合物 101 $1 \mu\text{M}$ を加えた 30 分後、培地中の NO_2 を NO_2 測定キット (カイツマン社製) を用いて測定した結果、薬剤無添加 (陰性対照) 群での NO_2 濃度 $103 \pm 10 \text{ nM}$ に対し、化合物 101 群で $180 \pm 15 \text{ nM}$ と有意に増加した。つまり、Edg 受容体作動物質である化合物 101 が NO_2 刺激剤として作用している事が解った
- 20 事になり、化合物 101 が血小板凝集阻止、血管内皮細胞の恒常性維持、或いは血管平滑筋細胞の弛緩の作用を示しながら循環器系病態に奏効する可能性が示唆された。

(実施例 9) 不整脈モデルに及ぼす影響

- 化合物 VI の化合物を被験物質とし、ウサギ不整脈モデルに及ぼす影響を検討した。
- 25

ウサギは、NZW 系雄性 (体重 $2.83 - 3.20 \text{ kg}$) を北山ラベス社より

購入し、室温 20–26℃、湿度 40–70%、照明時間 12 時間/日（7–19 時）の条件下で飼育し、飼料及び水を自由に摂取させ、2 週間以上の検疫および馴化飼育した後、健康状態の良好なものを用いた。

- 上記ウサギを麻酔下、化合物 VI 10 mg/kg 量を頸部静脈内投与し、その後化合物 VI 6.9 micro g/kg/分 量を持続投与した。コントロールとして生理食塩水を実験群と同様に投与した。次に、冠動脈を 30 分間結紮し、脈拍及び不整脈を測定した。脈拍は、投与前或いは結紮期間（15 分後及び 30 分後）に測定した。不整脈数は、結紮期間（30 分間）に出現した期外収縮数を測定した。それらの結果を下記の表に示す。
- 10 その結果、化合物 VI はウサギ不整脈モデルにおいて、結紮による脈拍低下を抑え、不整脈数を減少させる傾向を示した。

脈拍に及ぼす化合物 VI の影響 (回/分)			
	投与前	結紮 15 分	結紮 30 分
コントロール	299±12	255±24	269±18
化合物 VI	301±9	270±9	282±4
不整脈に及ぼす化合物 VI の影響 (回/分)			
コントロール	22±10		
化合物 VI	12±5		

(実施例 10) イヌ脳底動脈マグヌス試験

- 15 くも膜下出血後血管れん縮への適応の可能性を探る前段階としてイヌ脳底動脈血管収縮 in vitro 試験を行った。

- 実験では 13 kg のビーグル犬より脳底動脈を摘出し、4 mm の環状標本作製しマグヌス管に吊した。Krebs-ringer 栄養液を交換しながら 1 時間平衡化した後、40 mM KCl で非特異収縮を惹起し各環状標本の収縮力の基準とした。再度、栄養液を交換して平衡化した後、AHOP を 1~10 μ M まで累積投与し収縮力を計測した。
- 20 その結果、AHOP 濃度依存的に血管収縮が観察され、10 μ M AHOP によって KCl 比 162%と強い血管収縮が 1 時間以上持続した（表）。

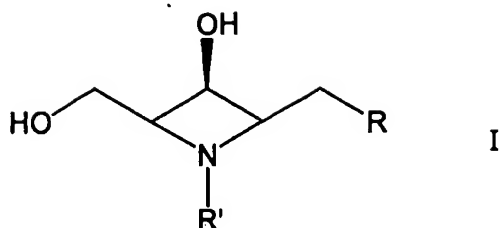
薬剤	薬剤濃度	AHOP 濃度		
		1 μ M	3 μ M (コントロール%)	10 μ M (コントロール%)
コントロール	(無添加)	73.0%	138.2% (100%)	162.7% (100%)
化合物 VI	10 μ M	51.8%	70.1% (50.7%)	80.3% (49.4%)

一方、化合物 VI を 10 μ M にて前処理 (10~20 分間) した後に AHOP を 1、3、10 μ M まで累積投与し収縮力を計測した。その結果、化合物 VI で前処理するとコントロール (化合物 VI 無添加) と比較して AHOP による収縮が抑制を受け、AHOP 10 μ M ではコントロール比 49.4% と化合物 VI が半分程度 AHOP 収縮を抑制した。

今回、AHOP 単独 (コントロール 10 μ M) による収縮力は KC1 比 162% と強く、また、収縮が 1 時間以上持続してウォッシュアウトできない点より、ロイコトリエンやサブスタンス P と比較して AHOP はかなり強力な血管収縮惹起物質として作用している可能性が考えられた。また、化合物 VI は完全ではないものの AHOP による収縮を半分程度抑制していると考えられたので、化合物 VI はくも膜下出血後血管れん縮に奏効する可能性がある。

請求の範囲

1. 一般式 I :



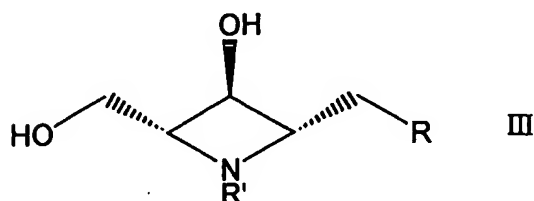
5

[式中、

Rは、置換されていてもよい $\text{CH}_3\text{C}_n\text{H}_{(2n-2m)}-$ (n は、4 から 16 の間のいずれかの整数、m は不飽和数を表わし 0 から 2 の間のいずれかの整数である) であるか、または、置換されていてもよいアリール基であり、R' は、水素、アルキル基またはアルキルカルボニル基である]で示される、含窒素化合物またはこれらの製薬学的に許容される塩。

10

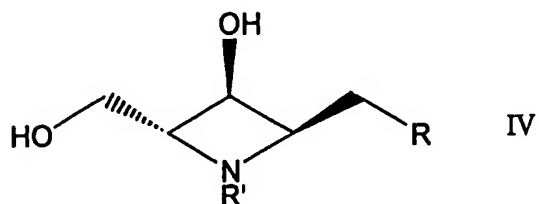
2. 一般式 I が下記一般式 III :



15 (R及びR' は請求項 1 と同じ。)

で表わされる、請求項 1 に記載の化合物またはこれらの製薬学的に許容される塩

3. 一般式 I が下記一般式 IV :

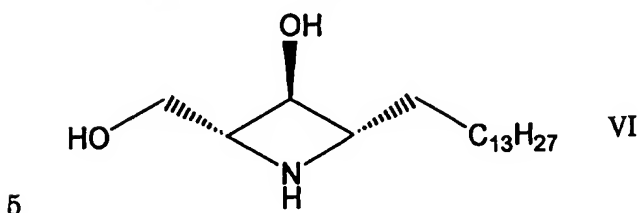


(R及びR'は請求項1と同じ。)

で表わされる、請求項1に記載の化合物またはこれらの製薬学的に許容される塩

。

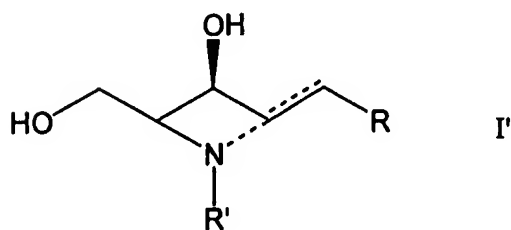
4. 一般式Iが下記式VI:



で表わされる、請求項1に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

5. 請求項1～請求項4のいずれか1項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

10 6. 一般式I' :



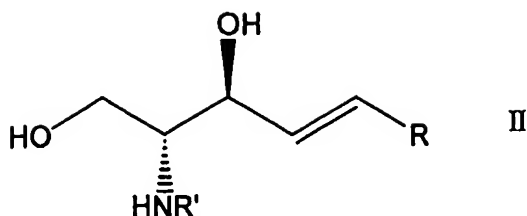
[式中、

—— は、実線と共に、単結合であるかまたは二重結合を示す；N——Cは、NとCの間が結合しているかまたは開裂していることを示す、ただし、NとCの間が開裂している場合には、NR'が結合するC2位はR型の光学配置をとる、Rは、置換されていてもよい $\text{CH}_3\text{C}_n\text{H}_{(2n-2m)}-$ (nは、4から16の間のいずれかの整数、mは不飽和数を表わし0から2の間のいずれかの整数である)であるか、または、置換されていてもよいアリール基であり、R'は、水素、アルキル基またはアルキルカルボニル基である]で示される、含窒素化合物またはこれら

15 の製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するEdg受容体に拮抗する医薬。

20

7. 有効成分が、一般式II:

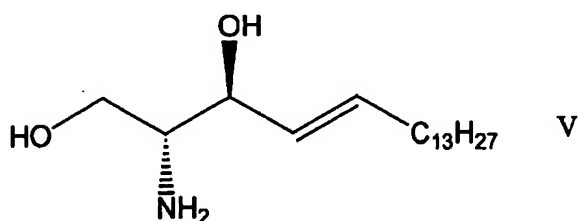


(R及びR' は請求項6と同じ。)

で表わされる 2R, 3S - 2-アミノ -1, 3-ジヒドロキシー 4-エン化合物、

5 または、これらの製薬学的に許容される塩である請求項6に記載の医薬。

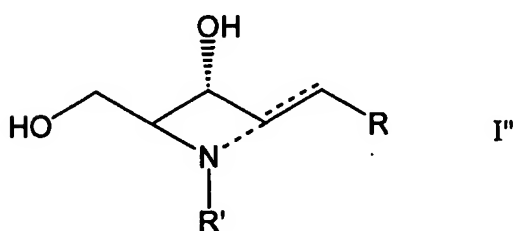
8. 有効成分が、式V :



で表わされる 2R, 3S - 2-アミノ -1, 3-ジヒドロキシー オクタデセン、

10 または、これらの製薬学的に許容される塩である請求項6に記載の医薬。

9. 一般式 I' ' :



[式中、

—— は、実線と共に、単結合であるかまたは二重結合を示す；N——Cは

15 、NとCの間が結合しているかまたは開裂していることを示す、ただしNとCの

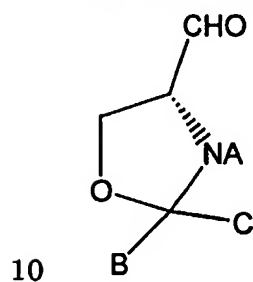
間が開裂している場合には、NR' が結合する C2位はS型の光学配置をとる、

また、NとCの間が開裂していない場合の (C2位、C4位) 光学配置の組み合わせは (S、S) をとる；

Rは、置換されていてもよい $\text{CH}_3\text{C}_n\text{H}_{(2n-2m)}-$ (n は、4 から 16 の間のいずれかの整数、m は不飽和数を表わし 0 から 2 の間のいずれかの整数である) であるか、または、置換されていてもよいアリール基であり、R' は、水素、アルキル基またはアルキルカルボニル基である]で示される、含窒素化合物またはこれら
 5 の製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する Edg 受容体に作動する医薬。

10.

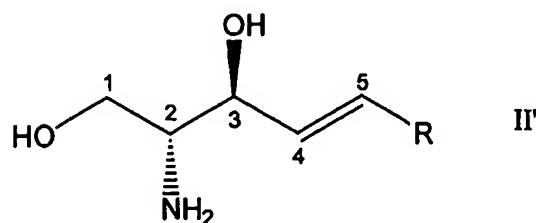
(1) $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{R}$ (Rは請求項1で定義した通りである) と、下記式のN-保護した (R) -ホルミルオキサゾリジン誘導体



(式中AはNの保護基であり、B及びCはアルキル基である)

とを反応させること、

(2) 第(1)工程生成物の三重結合を二重結合に還元し、同時に、オキサゾ
 15 リジンを開環しながら脱保護して、 NH_2 基及びOH基を有する下記式化合物を得ること、



(3) 第(2)工程生成物の水酸基を保護し、アミノ基を保護した後に、
 20 4位-5位の2重結合をエポキシ化し、次に所望の光学配置のエポキシを分離すること、

- (4) 第(3)工程生成物のエポキシ環を開環して、4位に水酸基を有する化合物を得ること、
- (5) 第(4)工程生成物において、2位のアミンの窒素と4位の炭素とで環を形成すること、
- 5 (6) 第(5)工程生成物において、OHの保護基及び環上の窒素の保護基を脱保護することを含む、請求項1の化合物であって、C2位の光学配置がRである化合物の製造方法。
- 1 1. 循環器系疾患を予防または治療するための請求項5～請求項8のいずれか1項に記載の医薬。
- 10 1 2. 循環器系疾患が動脈硬化症である請求項1 1項に記載の医薬。
- 1 3. 循環器系疾患が心臓疾患である請求項1 1項に記載の医薬。
- 1 4. 循環器系疾患がくも膜下出血後血管れん縮である請求項1 1に記載の医薬。
- 1 5. 呼吸器系疾患を予防または治療するための請求項5～請求項8のいずれか1項に記載の医薬。
- 15 1 6. リウマチを予防または治療するための請求項5～請求項8のいずれか1項に記載の医薬。
- 1 7. がんを予防または治療するための請求項5～請求項8のいずれか1項に記載の医薬。
- 20 1 8. 糖尿病性網膜症を予防または治療するための請求項5～請求項8のいずれか1項に記載の医薬。
- 1 9. NO産生を刺激することによって循環器系疾患を予防または治療するための請求項9に記載の医薬。
- 2 0. 繊維化疾患を予防または治療するための請求項9に記載の医薬。

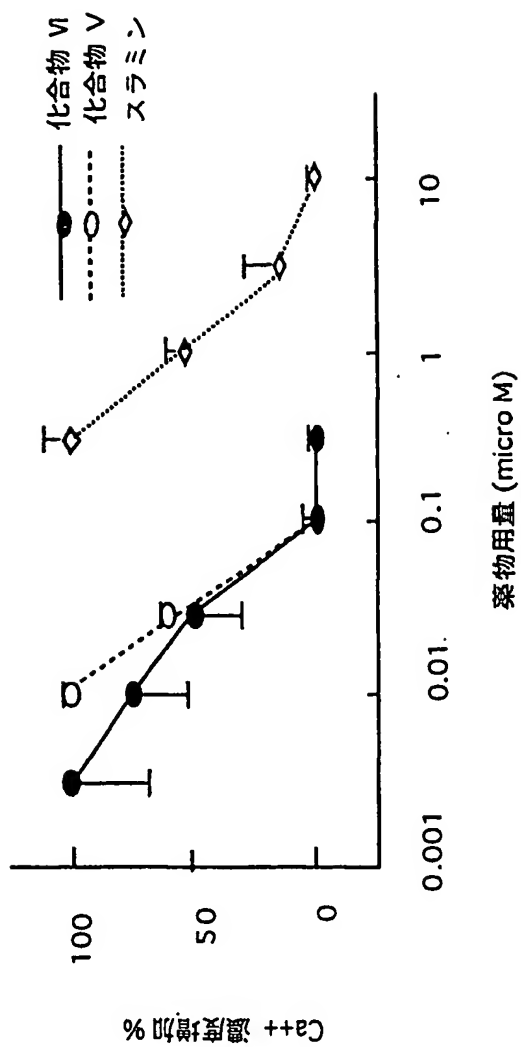


図 1

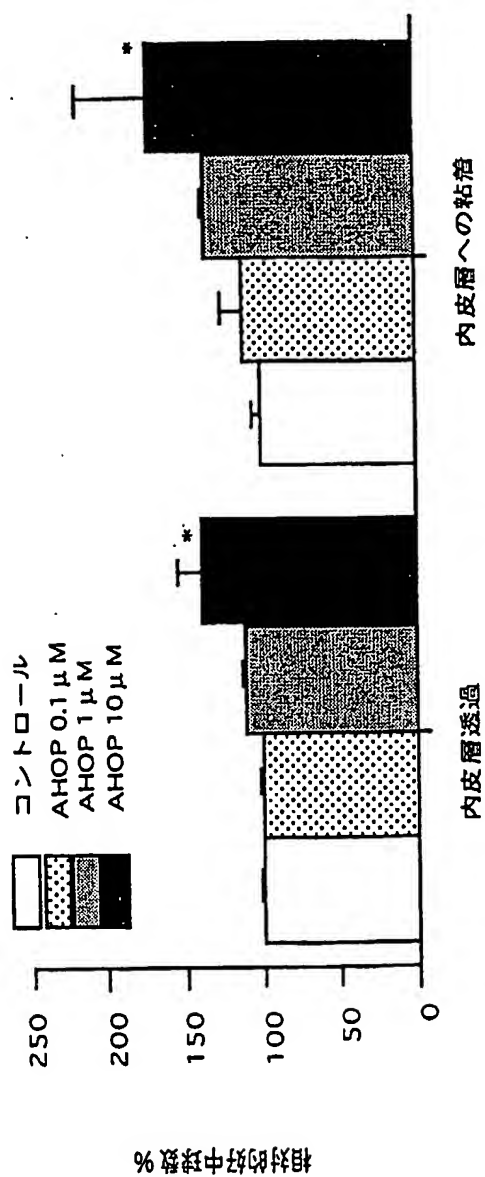


図 3 A

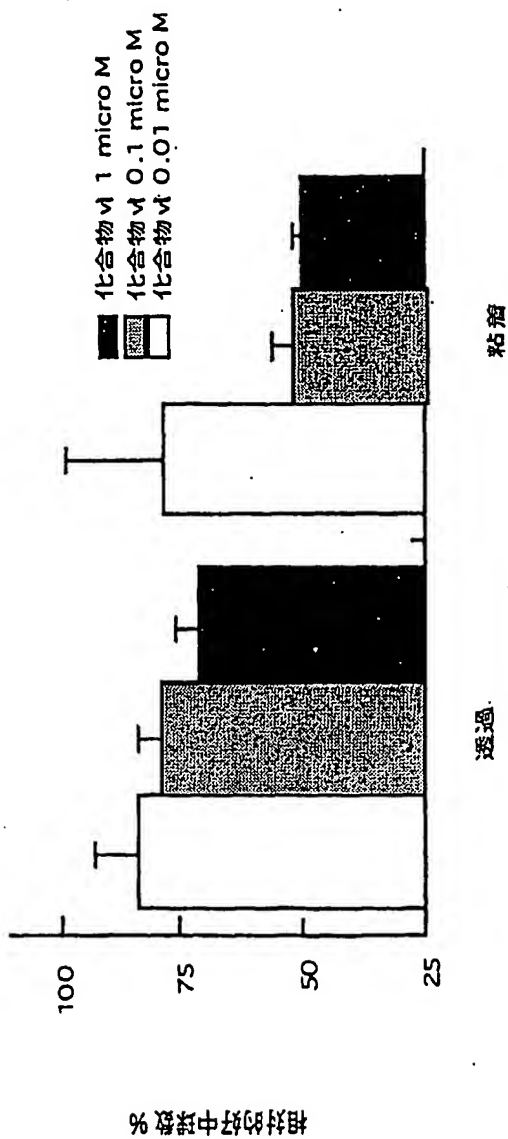


図 3 B

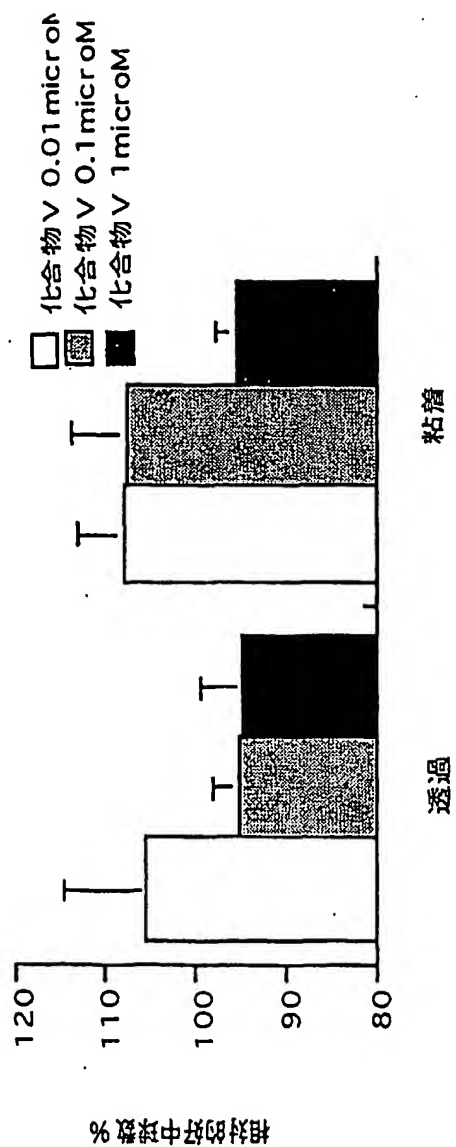
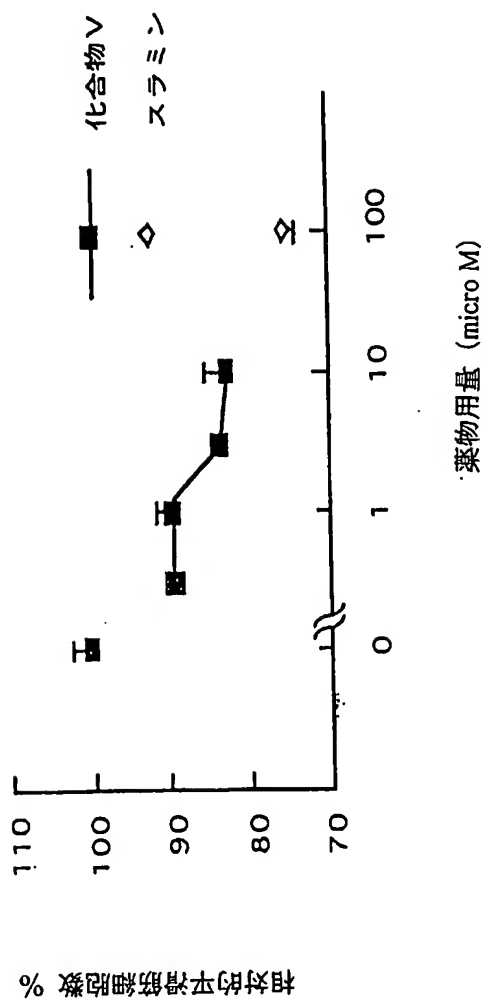


図 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/11449

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D205/04, A61K31/397, A61K31/133, A61P9/00, 11/00, 27/02, 29/00, 35/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D205/04, A61K31/397, A61K31/133, A61P9/00, 11/00, 27/02, 29/00, 35/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 01/69252 A1 (General Hospital Corp.), 20 September, 2001 (20.09.01), & JP 2001-231575 A & US 2001/041688 A1	6, 9, 11-20 7, 8
X A	WO 99/46277 A1 (SmithKline Beecham Corp.), 16 September, 1999 (16.09.99), & EP 1070080 A1 & JP 2002-505868 A & US 6423508 B1	6, 9, 11-20 7, 8
A	WO 95/03039 A1 (Biomembrane Inst.), 02 February, 1995 (02.02.95), & AU 9474727 A & EP 710107 A1 & JP 9-506069 A & US 6031135 A	6
X A	J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (1997), (2), pages 97 to 111	1, 10 2-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 January, 2003 (09.01.03)

Date of mailing of the international search report
21 January, 2003 (21.01.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/11449

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Tetrahedron Lett., (1995), 36(42), p.7689-92	1,5,10
X	Comptes Rendus de l'Academie des sciences, Serie IIc:Chimie, (1999), 2(9-10), p.477-82	1
X	Tetrahedron Lett., (1999), 40(2), p.337-40	1
X	Chemical Abstracts, Vol.128, abs. No.270754	1
X	Tetrahedron Lett., (1997), 38(22), p.3813-6	1,5
X	Tetrahedron Lett., (1996), 37(37), p.6775-6	1
X	Tetrahedron Lett., (1995), 36(27), p.4841-4	1,5
X	J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, (1991), (5), p.1135-7	1,5

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D205/04, A61K31/397, A61K31/133, A61P9/00, 11/00, 27/02, 29/00, 35/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D205/04, A61K31/397, A61K31/133, A61P9/00, 11/00, 27/02, 29/00, 35/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 01/69252 A1 (GENERAL HOSPITAL CORP.) 2001.09.20 & JP 2001-231575 A & US 2001/041688 A1	6, 9, 11-20 7, 8
X A	WO 99/46277 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 1999.09.16 & EP 1070080 A1 & JP 2002-505868 A & US 6423508 B1	6, 9, 11-20 7, 8
A	WO 95/03039 A1 (BIOMEMBRANE INST.) 1995.02.02 & AU 9474727 A & EP 710107 A1 & JP 9-506069 A & US 6031135 A	6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09.01.03

国際調査報告の発送日

21.01.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (1997), (2), p. 97-111	1, 10 2-4
X	Tetrahedron Lett., (1995), 36(42), p. 7689-92	1, 5, 10
X	Comptes Rendus de l'Academie des sciences, Serie IIc:Chimie, (1999), 2(9-10), p. 477-82	1
X	Tetrahedron Lett., (1999), 40(2), p. 337-40	1
X	Chemical Abstracts, vol. 128, abs. no. 270754	1
X	Tetrahedron Lett., (1997), 38(22), p. 3813-6	1, 5
X	Tetrahedron Lett., (1996), 37(37), p. 6775-6	1
X	Tetrahedron Lett., (1995), 36(27), p. 4841-4	1, 5
X	J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (1991), (5), p. 1135-7	1, 5